UNIVERSITE de PARIS - FACULTE de MEDECINE

- : -

Année 1952

869

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Denise . Marie . Madeleine MAILLARD
Née le 10 Mars 1925 à Paris XIV° .

Présentée & soutenue publiquement le 9 Juillet 1952

- : -

CONSIDERATIONS SUR LES TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE ET LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS L'INFRACTUS DU MYOCARDE

- : -

PRESIDENT de THESE : Monsieur MOREAU (Professeur)

1952

FACULTE de MEDECINE
de PARIS

Nom du Candidat : MAILLARD

Prénoms : Denise - Marie - Madeleine

Date de Soutenance : 9 JUILLET 1952

N° Ordre /

MAILLARD - Denise Marie Madeleine. Considérations sur les troubles de la crase sanguine et le traitement anticoagulant dans l'infractus du myocarde

Paris 1952 - 50 p.

MAILLARD - Denise Marie Madeleine. Considérations sur les troubles de la crase sanguine et le traitement anticoagulant dans l'infractus du myocarde.

Paris 1952 - 50 p.

MAILLARD - Denise Marie Madeleine. Considérations sur les troubles de la crase sanguine et le traitement anticoagulant dans l'infractus du myocarde

Paris 1952 - 50 p.

MAILLARD - Denise Marie Madeleine. Considérations sur les troubles de la crase sanguine et le traitement anticoagulant dans l'infractus du myocarde

Paris 1952 - 50 p.

J.L. BEAUMONT J. LENEGRE

La crase sanguine dans les thromboses des artères pulmonaires et coronaires
Déductions thérapeutiques
Revue d'hématologie 1952 7 N°1

H. CHEVALIER, J.L. BEAUMONT & J. LENEGRE

Les traitements modernes de l'infarctus du myocarde.
Revue du Praticien, tome II n°6 (février 1952)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

WRIGHT I.S.

- Experiences with dicoumarol in treatment of coronary thrombosis
  Proc. Am. Fed. Clin. Res. 1945 - 2

- Exp. with dicoumarol in treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction
  Am. Heart J. 1946 32 20.

NICHOL E.S. PAGE

Dicoumarol therapy in acute coronary thrombosis
results in 50 attacks - Florida Med. Ass. J.1946

PETERS H.R. GUYTHER J.R. BRAMBEL

Dicoumarol in acute coronary thrombosis
J.A.M. 1946 130 398

WRIGHT I.S. FOLEY W.T.
Long terme dicoumarol therapy in heart disease
Am. J. Med. Sc. 1949 217 136

GOLDSTEIN R. WOLFF L.
Hemorragic pericarditis in acute myocardial inf. treated with bis-hydroxycoumarin
J.A.M.A. 1951, 146 516.

G. LIAN, SIGUIER F., WELTI J.J., COBLENTZ B., NEDEY & BREYNAERT

Valeur thérapeutique d'un nouvel anticoagulant le Tromexan - Sem. des Hop. de Paris n° 35 (mai 1951)

C. LIAN, SIGUIER, WELTI, COBLENTZ, TRELAT & NEDEY

Indications codifiées et perspectives d'avenir du traitement anticoagulant
Sem. des Hop. de Paris n° 35 (mai 1951)

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK

SCHILLING F.J.

Anticoagulants in myocardial infarction
J.A.M.A. 1950 143 - 9

WRIGHT J.S.

The use of anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and blood vessels
Am. Int. Med. 1949 - 30 - 80

SOLANDT D.Y. BEST . CH.

Heparin in coronary thrombosis in experimental animals
Lancet 1938 - 2 - 130.

OGURA J.H. FETTER N.R.

Changes in blood clotting folliwing coronary thrombosis measured by the heparin retard and clotting test
J.Clin. Invest. 1946, 25, 586.

SCHILLING DE NATALE

Naturally occuring anticoagulants and accelerating substances in human blood
Am. J. Med. Sc. 218, 70, 1949

BLUMGART H.C. FREEDBERG A.J. & Coll.

Effect of dicoumarol on the heart in experimental acute coronary thrombosis
Am. Heart 1948 - 36 - 13.

NAY R.M. BARNES A.R.

Incidence of embolic or thrombolic processus on immediat convalescence from acute myocardial infarction. Am. Heart 1945 30 65

WOOD R.M. BARNES A.R.

Factors influencing immediate mortality following acute coronary thrombosis - Proc. Staff. Meet
Mayo Clinic 1941, 16 341.

LIAN, SIGUIER, WELTI, COBLENTZ, NEDEY & BREYNAERT
Valeur thérapeutique d'un nouvel anticoagulant
Sem. des Hop. de Paris 1951, 27-15-11

GLUECK H. STRAUSS W. PEARSON, Mc. GUIRE

Combined heparin dicoumarol therapy of myocardial infarction - Am. Heart 1948 35 269.

VON KAULLA KN. & PULVER R.

Essais sur l'animal d'un nouvel antithrombique le Tromexan - Schwch Med. Woschr. 78,806, (1948)

GRAFTON BURKE WRIGHT I.S.

Tromexan - Clinical and Expérimental properties
(Circulation vol.III N°2 - février 1951)

HAUSSNER E. SHAFER Ch. et coll.

Clinical évaluation of dicumarinyl derivaties with a metabolic study of the radioactively labeled anticoagulants in animals (circulation vol.III - février 1951)

PARKINSON & BEDFORD

Cardiac infarction and coronary thrombosis
Lancet, 1928 - 214 - 4

LAUBRY Ch. SOULIE P.

Les maladies des coronaires (Masson Cie, Paris 1950)

SMITH, KEYES, DENHAM

Infarctus du myocarde, étude de la phase aigue dans 920 cas,
Am. J. of med. sc. 1951 950/508.

BIBLIOGRAPHIE

J.P. SOULIER

Conceptions actuelles concernant la coagulation du sang

BURSTEIN - DE TAKATS

Coagulation du sang (Masson Cie)

DE TAKATS

Héparin tolérance, a test for clotting mechanism
Surg. Gyn. Obst. 1943, 77-39

WAUGH T.R. & RUDDICK D.W.
a test for increased coagulation of the blood
Canada A.J. 1944-50 547.

SOULIER J.P. & LE BOLLOCH A.G.

- le test de tolérance à l'héparine in vitro
Revue d'hémat. 1950 5-148

- Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans le contrôle du traitement par la dicoumarine
Le sang, 1951 22-122

REMIS Z. & KUBIK M.
Expériences cliniques avec une nouvelle préparation dérivée de la dicoumarine
Schwoch Med. Woschr. (août 1948)

VON KOULLA K.N.
Tromexan, un nouvel anticoagulant - Résultats cliniques, Dtsch Med. Woschr. 75, 1259 (1950)

vu :
Le Président de Thèse :
signé : MOREAU

vu
Le Doyen :
signé : BINET.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
signé : JEAN SARRAILH.

C O N C L U S I O N S

Les résultats actuels du traitement anticoagulant montrent donc que celui-ci, dans l'infarctus du myocarde, est capable d'éviter dans la majorité des cas :

- l'extension de la thrombose coronaire initiale grâce à l'action instantanée de l'héparine
- les complications thrombo-emboliques habituellement si fréquentes, grâces à l'action plus prolongée des dérivés dicoumarolés.

Des possibilités futures peuvent être envisagées dans la perspective

- de tests de laboratoire permettant une précision plus exacte des facteurs en cause dans l'hypercoagulabilité
- d'un traitement agissant contre la cause intime de cette hypercoagulabilité grâce à une gamme d'anticoagulants toujours plus étendue.

Les contrôles biologiques seront répétés au moins tous les quatre ou cinq jours, après que les premiers dosages quotidiens auront permis de juger de la sensibilité du sujet et de l'efficacité de la dose.

Si, malgré une forte hypoprothrombinémie (inférieure à 10 % par exemple) la tendance hypercoagulante persiste, on adjoint l'héparine à faibles doses pendant 24 à 48 heures, et on augmente avec la plus haute prudence les doses de tromexane par fractions de 75 mgr.

Dans les cas de tendance hypercoagulante persistante, un traitement à long terme peut être envisagé

Si le malade est coopérant -(prise régulière des doses)

si les contrôles biologiques et la surveillance médicale peuvent être assurés.

Reste au point de vue pratique la question du traitement préventif.

C'est un point discuté, les indications en seraient fournies par des signes biologiques d'hypercoagulabilité dans des cas où le facteur vasculaire favoriserait la thrombose (cas de sujets atteints d'angor sévère, en état d'hypercoagulabilité).

Dicoumarol associés pendant 24-48 heures.

On cesse l'héparine quand les dérivés dicoumarolés sont suffisants.

3- Les malades vus après le 10ème jour

on peut appliquer le traitement systématiquement, ou après observation d'une hypercoagulabilité au test de tolérance à l'héparine.

on traite par le Dicoumarol (Tromexane) seul Ce traitement au Dicoumarol vise à atteindre une "chute de prothrombine efficace" qui varie suivant les cas. Il faut donc associer dans la surveillance de laboratoire les deux examens :

temps de Quick

tolérance à l'héparine in vitro

qui permettent de connaître pour un individu :

- la dose donnée de Tromexane qui
- pour une certaine hypoprothrombinémie

entraîne une hypocoagulabilité efficace qui permettent donc de juger de la "tendance hypercoagulante" (définie par le parallèlisme ou la divergence entre taux de prothrombine et tolérance à l'héparine).

On répète donc ces tests de laboratoire, et le traitement ne devra jamais être arrêté avant que la tendance hypercoagulante ait disparu, ni avant le lever du malade.

3) CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Le but est d'obtenir une hypocoagulabilité en fonction de :

- La sensibilité individuelle
- du potentiel de coagulabilité du sang

On ne doit pas établir de traitement systématique mais tenir compte de la date d'apparition de la thrombose, les modifications biologiques permettent de distinguer en vue de l'établissement du traitement

1 - Les malades vus au cours des premières 24 heures

Traitement par héparine intra-veineuse toutes les 3 heures pendant 36 heures, et à doses d'autant plus fortes qu'on est plus près de la crise douloureuse.

Surveillance par une tolérance à l'héparine pratiquée plus de 4 heures après la dernière injection. Test qui guidera la ligne de conduite.

2 - Les malades vus entre le 2ème et le 10ème jour

On pratique un test à l'héparine in vitro :

- s'il y a hypocoagulabilité

  on répète les examens tous les jours

  on commence le traitement dès que la coagulabilité se rapproche de la normale, traitement par le Dicoumarol seul.

- s'il y a hypercoagulabilité

  on administre uh traitement par héparine et

- soit à une cessation brutale de la tendance hyper-coagulante (à la phase tardive)

- parfois une nouvelle thrombose artérielle déclanchant une hypocoagulabilité secondaire a pu être mise en cause.

o

o o

2 - dans quatre cas où il y eut complications, se manifestait une tendance hypercoagulante persistant malgré l'hypoprothrombinémie.

3 - dans les cas où la phase d'hypocoagulabilité secondaire était remplacée par une hypercoagulabilité précoce, on a observé des complications thrombo-emboliques précoces.

4 - dans quatre cas, l'arrêt du traitement en pleine tendance hypercoagulable fut suivi de complicatio

LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT

Sur ces 71 cas furent observés 7 accidents hémorragiques :

5 hématuries (3 microscopiques)

2 hématomes de la fesse après injection d'aminophyll

Dans 2 cas un frottement péricardique intens fut entendu durant la période d'hypocoagulabilité secondaire (dans la littérature Goldstein et Wolff ont rapporté aux U.S.A. en 1951, 2 cas prouvés d'hémopéricarde, e 1 cas suspect).

La guérison de ces accidents hémorragiques fut obtenue par arrêt du traitement sans recours à la vitamine K ni aux transfusions.

Ces hémorragies ont pu être imputées soit à une hypocoagulabilité excessive au test de tolérance à l'héparine sans hypoprothrombinémie inférieure à 15 (phase secondaire)

-l'impuissance du traitement dans l'évolution sévère d'infarctus d'emblée très étendus.

2 - Résultats Biologiques

Durant la période d'hypocoagulabilité secondaire, la réponse du mécanisme de la coagulation à l'hypoprothrombinémie est très supérieure à celle du sujet normal (on a pu enregistrer des temps de 60' pour des taux de prothrombine de 30 %)

Ce fait est probablement dû à la réunion de deux effets anticoagulants spontané

et thérapeutique

- le mécanisme inverse se produit durant la période d'hypercoagulabilité tardive ; une hypoprothrombinémie importante n'entraîne pas toujours l'hypocoagulabilité.

- La tendence hypercoagulable (mesurant la divergence entre un taux de prothrombine abaissé et une tolérance à l'héparine peu touchée) évolue ;

- soit vers une atténuation de la dissociation ou diminue alors progressivement les doses d'anticoagulant

- soit vers la persistance de cette dissociation il faut alors poursuivre le traitement.

L'efficacité du traitement peut être jugée sur les faits suivants :

1 - aucune complication thrombo-embolique chez les sujets en hypocoagulabilité stable.

à la dose de 800 mg dans les premières heures, injection toutes les quatre heures.

- Le dicoumarol à dose initiale variant de 450 à 1200 mg dose d'entretien de 150 mg à 1200 mg en vue d'obtenir environ un temps de tolérance à l'héparine double du témoin les taux de prothrombinémie ont varié entre 10 % et 25 %.

Durée du traitement : 30 à 40 jours suivant l'évolution de la coagulabilité du sang.

Les résultats sont comparés à ceux d'une série de 96 cas non traités par les anticoagulants.

1 - Résultats cliniques

- mortalité : dans les 2 mois suivants

  série traitée 9,8 % (la vérification a montré, dans 4 cas morts dans les 48 heures, une nécro myocardique massive)

  série non traitée 37,4 %

- complications thrombo-emboliques

  série traitée 2,8 %

  série non traitée 41 %

ces résultats permettent donc de conclure à :

une mortalité réduite des 3/4

La suppression presque complète des complications thrombo-emboliques.

3 - Hypercoagulabilité tardive

phase du 8ème jour à la 4 ème semaine parfois plus longue, parfois plus courte.

Cette hypercoagulabilité constitue l'indication majeure du traitement anticoagulant, servant de guide pour la posologie et pour la durée.

b) Résultats cliniques et biologiques du traitement de 71 cas suivis par J.L. Beaumont dans Le Service du Professeur LENEGRE

Les cas choisis présentaient un syndrome clinique d'infarctus du myocarde typique, des signes électriques de névrose. La plupart étaient à leur premier infarctus.

Ils entrèrent en observation au plus tard dans les 15 jours qui suivirent la crise, et l'observation fut poursuivie deux mois.

Le guide majeur du traitement a été l'état d'hypercoagulabilité sanguine avec une surveillance par le test de tolérance à l'héparine et le temps de Quick tous les deux jours dans la première semaine tous les quatre jours ensuite.

Les médicaments employés furent :

l'héparine dans 33 cas, seule dans les premières 24 heures, ou associée au Tromexane pendant 48 heures,

inférieurs avec une embolie pulmonaire.

la vérification de 2 de ces quatre cas, ayant eu une issue fatale, montra :

pour l'un un volumineux thrombus mural

pour l'autre des thromboses veineuses et pulmonaires multiples.

Signification de l'hypocoagulabilité secondaire non retrouvée par Ogura et Fetter (C 1 %)

- correspondrait à la présence de substances auto-anticoagulantes d'après Schilling et de Natale (1949) comme le prouverait la dissociation entre le temps de Quick très allongé et le temps sur plasma dilué peu touché.
- Le Professeur LENEGRE et J.L. Beaumont pensent qu'elle pourrait correspondre à la <u>névrose tissulaire</u>.
- Un rôle éventuel de l'hypocoagulabilité secondaire peut être discuté dans la survenue d'hémorragies sous intimales des coronaires de sujets morts d'infarctus du myocarde.

(Blumgart, Freedberg et coll. ont remarqué expérimentalement la présence d'hémorragies dans l'aire d'infarcissement entre le 2ème et le 7 ème jour suivant la ligature d'une artère coronaire)

2) Les données actuelles, d'après les points mis en évidence, par J.L. Beaumont dans le service du Professeur LENEGRE.

a) les modifications biologiques au cours de l'infarctus du myocarde

Le test de tolérance à l'héparine in vitro a montré l'existence de troubles spontanés de la crase sanguine dans la période prémonitoire et au cours des thromboses coronaires.

L'observation de 41 cas de thromboses coronaires (définies électriquement, et par vérification anatomique pour cinq d'entre eux,) en dehors de tout traitement anticoagulant, a permis de décrire trois périodes successives par rapport à la date de l'accident

1 - hypercoagulabilité précoce dure de 24 à 48h après la crise et fait suite à l'hypercoagulabilité prémonitoire à l'infarctus.

2 - l'hypocoagulabilité secondaire dure de la 24 ou 48 ème heure jusqu'au 8ème et même 13ème jour, avec maximum entre le 2ème et le 5ème jour.

Cette hypocoagulabilité a été notée dans 86,5 % des cas. Sur 4 cas qui ont fait exception sur les 41 cas examinés, il a été noté 2 reprises de douleurs, 2 signes de thromboses veineuses des membres

STATISTIQUES

AUTEURS	NOMBRE DE CAS.	MORTALITE cas traités	MORTALITE cas non traités	COMPLICATIONS thrombo-emboliques sujets traités	HEMORRAGIES
NICHOL et PAGE 1946	44 traités	18 %		0	
WRIGHT 1942-1946 dont	76 traités 43 compliqués d'embolies 33 non com.	11 morts 7 morts			
PETERS, GUYTHER BRAMBEL 1946	50 traités 60 non "	réduite au 1/5		réduites d'un 1/8	
WRIGHT 1948	800 cas 432 traités	15 % contre 24 %			7 % hémorragies imputées au traitement.
GREISMAN-MARCUS 1948	75 traités 100 non "	7 % contre 35 %		3 % au lieu de 19 %	
PARKER, BARKER 1948	100 traités 100 non "	11 % "	13 %	3 % contre 33 %	5 hématuries 2 épistaxis
PEARSON et MAC GUISE 1948		20 % "	45 %	7 % " 27 %	
SCHILLING 1950	60 traités 60 non "	16,7 % "	40 %	5 % " 25 %	
LIAN - mai 1951	11 traités	3 dont 2 par collapsus		1 infarctus pulmonaire	
J. LENEGRE L. BEAUMONT juillet 1951	71 traités 96 non "	9,8 % "	37,4 %	2,8 % " 41 %	7 hémorragies

5) La question du traitement prophylactique de la thrombose coronaire

Evoqué par le Professeur LIAN en mai 1951, ce traitement semblerait utile dans les cas de crises angineuses déclanchées par des efforts de plus en plus minimes, crises de plus en plus rapprochées, intenses, durables ; état pouvant aboutir à l'infarctus.

Von Hueber à Vienne recommande égalzemen l'usage des anticoagulants en cas d'infarctus "imminents".

Les difficultés de diagnostiquer l'imminence d'un infarctus sont évidentes. Il n'existe pas de statistiques cliniques à ce sujet.

6) au sujet des séquelles, il n'existe que quelques observations clairsemées. Il est signalé qu'un cas d'insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde aurait régressé après traitement d'une semaine par l'héparine.

o o o

l'E.C.G. (Blumgart, Freedberg) fait observé aussi par Balkin, Gootnick.

Tout au plus pourrait-il se produire sous l'influence du traitement un retour plus rapide à un tracé un peu plus normal.

4) La question du traitement à long terme

a été étudiée par Wright et Foley en 1949 chez des sujets présentant des thromboses récurrentes, 19 cas traités une moyenne de 11 mois (certains 20 mois)

Conditions d'un tel traitement :

- des temps de Quick doivent être pratiqués tous les 8 jours, une fois le malade stabilisé
- il exige, une surveillance médicale vigilante la coopération du malade (prises régulières, régulièrement réparties)
- des dosages exacts
- ne pas abaisser la prothrombinémie à un taux inférieur à 20 %.

Résultats sur ces 19 cas, n'ont été observés :

- aucune toxicité rénale ou hépati
- aucune épisode thrombo-emboliqu
- aucune hémorragie

Ce traitement permet une vie sociale normale.

infarctus expérimentaux chez deux séries de chiens l'une ayant reçu du Dicoumarol, l'autre servant de contrôle. Aucune extravasation myocardique macroscopique ou microscopique due au dicoumarol n'a pu être décelée après sacrifice des animaux à divers intervalles.

- au sujet d'éventuelles hémorragies péricardiques Goldstein et Wollf conseillent de cesser le dicoumarol dans les cas de frottement persistant.

2) L'action du traitement sur la douleur :

Strauss, Pearson, Mac Guire (1948) pensent que l'héparine administrée dans du sérum glucosé en I.V. ou en goutte à goutte rectal, calmerait la douleur. Aucune conclusion certaine n'a été tirée à ce sujet.

Smith, Keyes et Denham (1951) pensent que par son action vaso-dilatatrice le dicoumarol soulagerait les douleurs angineuses.

Von Hueber à Vienne rapporte un cas d'apaisement immédiat après une injection I.V. d'héparine ; fait qu'il rapporte à l'action vaso-dilatatrice et spasmolytique du produit.

Une observation identique a été rapportée par Gilbert aux U.S.A.

3) L'action du traitement sur l'électrocardiogramm

Pas d'action sur l'évolution habiyuelle de

Citons maintenant quelques points particuliers ayant fait l'objet d'observations dans différents travaux :

1) les hémorragies au cours du traitement

Elles sont dues habituellement à des erreurs de dosage du taux de prothrombine, à un excès d'administration d'anticoagulant, à l'emploi au cours des contreindications :

- troubles de la crase sanguine,
- atteintes hépatiques, rénales, sérieuses
- ulcérations gastro-intestinales
- sujets âgés hypertendus, artérioscléreux

Dans la série de Wright (800 cas) les hémorragies constatées étaient toutes bénignes

7 % seulement seraient dues au traitement anticoagulant ou aggravées par lui.

Dans la série de 100 cas (Parker, Barker, 1948)

5 hématuries microscopiques

2 épistaxis

mais aucune hémorragie grave.

Dans la série de 11 malades traités par le Professeur LIAN

I seul épitaxis.

Des expériences furent menées :

- au sujet des extravasations myocardiques par Blumgart qui crée par ligature coronaire, des

lation auriculaire, flutter, bloc)

Ils estiment que dans ces cas la mortalité passe de 44,5 % à 7,7 % quand ils sont traités, alors que dans les cas de "bon pronostic" il n'y a plus qu'1 % de mort véritable par le Dicoumarol.

Enfin en mai 1951, le Professeur Lian et ses collaborateurs prouvent sur 11 cas d'infarctus du myocarde les résultats encourageants du traitement par les anticoagulants de l'infarctus du myocarde.

Tous ces travaux justifient l'emploi des anticoagulants dans la lutte contre la thrombose coronaire, contre ses complications thrombo-emboliques :

- extension de la t hrombose dans le tronc coronaire
- nouvelle thrombose coronaire
- thrombose intra-cardiaque
- thromboses veineuses avec embolie pulmonaire
- thromboses ou embolies artérielles de la grande circulation

Seuls, deux expérimentateurs américains expriment des opinions divergentes :

I - Beatthie, Mercier Fauteux et leurs collaborateurs pour ceux-ci le Dicoumarol ne semblerait pas avoir d'effet favorable sur la survenue ou l'évolution d'infarctus myocardique expérimentaux.

II - Blumgart (1948) aurait obtenu des résultats négatifs dans l'emploi de l'héparine.

myocarde par les anticoagulants.

En 1949 SCHILLING & DE NATALE démontrent que dans le traitement associé héparine-dicoumarol, c'est le taux de prorhrombine sur plasma dilué à 12,5 % qui est le meilleur guide du traitement. Fait dû à ce que l'héparine n'affecte que légèrement le temps de prothrombine sur plasma dilué, alors qu'elle abaisse le taux sur plasma total. Des résultats fixés sur ce dernier entraînerait un dosage insuffisant de dicoumarol et des résultats cliniques sans valeur.

De leurs études en 1951, Smith, Keyes, Denham tirent les conclusions suivantes :

- les complications thrombo-emboliques sont maximum dans les 3 premiers jours, d'où la nécessité d'un traitement immédiat.
- pas de différence entre les taux de complications de sujets traités par l'héparine seule, et par l'héparine + Dicoumarol.
- Fréquence des infarctus pulmonaires dans les trois premières semaines.

Russek, Zolman, White et Doerner pensent que le traitement au dicoumarol doit être réservé aux cas de "mauvais pronostic".

(infarctus antérieurs, douleur persistante, choc, galop, insuffisance cardiaque, fibril-

Ils relèvent dans la série traitée une réduction de :

- 1/8 pour les phénomènes emboliques
- 1/5 pour la mortalité

un retour plus rapide à un tracé électrocardiographique plus normal.

Nichol et Page rapportent une mortalité abaissée à 18 % chez les sujets traités.

Une étude statistique portant sur une très importante série pouvait seule permettre une appréciation exacte des résultats. Grâce à l'American Heart Association un travail d'ensemble fut réalisé portant sur 800 cas entre 1946-1948. Les résultats furent publiés par WRIGHT en 1948.

Matériel d'étude : 368 malades " de contrôle"
432 malades traités

Les deux séries étant à peu près analogues quant au sexe, l'âge, les antécédents, la grav apparente de l'accident

Résultats :

mortalité 15 % dans le groupe traité
24 % dans le groupe de contrôle

complications thrombo-emboliques mortelles :

3 % chez les sujets traités
10 % chez les non traités

Conséquences de ces résultats : les auteurs préconisent le traitement systématique de tous les infarctus du

WRIGHT rapporte le résultat de 76 cas traités par le dicoumarol dans la période 1942-1946. Sur ces 76 cas, 43 furent choisis pour des complications souvent liées à une haute mortalité (thrombi multiples, embolies). Sur ces 43 cas il y eut 11 morts dont 3 semblent directement liés à la thrombose au moment même de la crise.

33 malades étaient à leur 1ère ou 2ème crise non compliquée, ici 3 morts par défaillance cardiaque, et une seule en cours de crise, semblant liée directement à la thrombose.

Résultat global : 12 % de mortalité au lieu de 20 à 30 %

L'auteur conclut à :

- l'arrêt des épisodes emboliques pulmonaires sous l'influence du Dicoumarol
- la rareté des mural thrombi
- l'absence d'aggravation par hémorragie dans la thrombose coronaire
- l'inutilité du dicoumarol sur le progrès d'un infarctus massif en lui-même.

Peters, Guyther, Brambel, la même année établissent une comparaison entre deux séries de malades : les uns traités par le Dicoumarol, les autres servant de contrôle.

quelques restrictions au sujet de l'applicationclinique de cette observation : ici, le traitement est mis en jeu au moment même où la thrombose est créée.

- nécessité de connaître en clinique des signes cliniques ou biologiques annonçant une thrombose imminente.

En 1946, de nombreux auteurs remarquent l'existence d'une hypercoagulabilité sanguine (traduite par le test de Waugh et Ruddick) dans les thromboses coronaires.

D'après OGURA & FETTER : 77 % des malades étaient en hypercoagulabilité nette le 2ème jour, maxima le 13ème jour, persistant environ trois semaines. Durant cette période, d'hypercoagulabilité, ils étaient sujet à de nouvelles thromboses ou à une extension de la thrombose existante (les auteurs ne parlent pas du rôle de l'hypercoagulabilité dans le déclanchement de la thrombose coronaire initiale).

- dans 12 % d'extension proximale du caillot coronaire
- dans 18 % survenue d'une nouvelle thrombose
- dans 45 % thrombo-embolie périphérique
- dans 60 % mural thrombus

En 1946, WRIGHT, puis PETERS, GUYTHER BRAMBEL observent cette hypercoagulabilité dans les infarctus du myocarde, écrivent qu'il est logique d'utiliser la thérapie anticoagulante.

Malgré ces traitements, la mortalité reste encore élevée aux environs de 25 % dont 10 % par complications thrombo-emboliques.

Nous allons voir maintenant quelle contribution le traitement anticoagulant apporte à l'établissement d'un pronostic plus favorable.

C - TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

1) Revue des travaux expérimentaux et cliniques avec l'héparine et le dicoumarol depuis 1938

La prévention de l'extension des thromboses et du développement de mural thrombi dans l'infarctus du myocarde par l'héparine fut suggérée dès 1938 par SOLANDT, BEST & NASSIM qui pratiquèrent l'expérience suivante :

- L'injection intra-artérielle de ricinoléate de soude provoque une thrombose coronaire, vérifiée par électrocardiogramme et examen anatomique des chiens d'expérience.

- La même expérience avec injection simultanée d'héparine, tentée chez douze chiens, n'entraîna une thrombose que dans un seul cas.

Les expérimentateurs concluaient à la prévention par l'héparine de la thrombose, mais faisaient

tropine ou à la papavérine, aux barbituriques : gardénal, et en particulier : gardénal sodique injectable.

- à combattre le collapsus d'où l'utilisation de médicaments vaso dilatateurs coronariens

théobromine

théophylline éthylène diamine

(par voie rectale au début, IM ou IV ensuite)

Suivant que l'insuffisance ventriculaire prédomine (bruits sourds, galop, retentissement périphérique) ou que les phénomènes vasculaires sont au premier plan (chute de tension) on emploie :

- les analeptiques cardiaques dont le camphre occupe le premier rang,
- les analeptiques périphériques : éphédrine
- les toni-cardiaques proprement dits l'ouabaïne avec prudence après avoir bien posé ses indications (grand syndrome d'insuffisance ventriculaire avec dyspnée, oedème pulmonaire)
- la digitale quand les phénomènes d'insuffisance cardiaque s'installent progressivement.

La thérapeutique moderne insiste sur l'emploi de :

l'oxygène dans la lutte contre le choc

La quinine et l'amide procaïnique contre les troubles du rythme.

d'une "maladie infarctoïde et coagulante" où il est impossible de faire la part des lésions cardiaques et pulmonaires.

Les embolies pulmonaires semblent peser lourdement dans le pronostic de l'infarctus du myocarde. Elles entraîneraient la mort subite, dans 6,5 % des observations. Pour Laubry et Soulié, elles se rencontreraient dans 33 % des cas, quand l'infarctus aboutit à l'insuffisance cardiaque progressive.

De même qu'un certain nombre d'embolies pulmonaires sont fonction des thromboses intra-cavitaires pulmonaires droites de même et beaucoup plus souvent, les thromboses gauches sont le point de départ des :

b) <u>embolies de la grande circulation</u>

- embolies cérébrales
- embolies des membres inférieurs

Ces embolies de la petite et de la grande circulation sont fréquentes et nous verrons quel rôle les statistiques américaines et françaises leur font jouer dans la mortalité de l'infarctus du myocarde.

B - <u>Traitement de l'infarctus du myocarde avant les anticoagulants</u>

La préoccupation majeure, dans la première phase, consiste à <u>calmer la douleur</u>. La morphine ad libitum en est le médicament par excellence, seule ou associée à l'a-

- insuffisance ventriculaire progressive et irréductible cette asystolie favorisant la survenue de complications thrombo-emboliques
- de nouvelles poussées thrombosiques
- anévrysme pariétal avec fréquence de thrombi-muraux, générateurs ultérieurement de processus emboliques.
- des formes compliquées
  - de troubles du rythme, les plus divers. Nous n'en parlerons pas ici pour nous limiter aux complications thrombo-emboliques qui nous intéressent plus particulièrement dans cette étude.

a) les embolies pulmonaires

elles surviennent au cours ou au décours de l'évolution avec un maximum du 7è au 14ème jour

elles peuvent rester latentes, révélées seulement au cours des autopsies.

- Enfin, l'infarctus pulmonaire peut ne donner qu'un minimum de sympômes et ceux-ci sont trompeurs.

L'embolie pulmonaire serait expliquée par migration d'un caillot d'origine intra-cardiaque (thrombus des cavités droites) sans exclure une origine veineuse possible. La pathogénie en est complexe et, chez certains malades, Laubry et Soulié ont l'impression

Elle est accompagnée de signes accessoires comme une accélération de la vitesse de sédimentation, et une leucocytose à polynucléose.

Elle redescend en général au bout d'une semaine

4) - Les signes pulmonaires sont inconstants, et d'intensité variable, dyspnée et oedème pulmonaire.

5) - Les troubles digestifs

nausées, vomissements, éructations

hoquet persistant, parfois de mauvais pronostic

constipation avec météorisme.

parmi les formes cliniques symptomatiques, nous citerons rapidement :

la forme abdominale

les formes suraigues frustes

les formes camouflées

Parmi les formes évolutives, il existe :

1 - des formes suraigues rapidement mortelles par fibrillation ventriculaire, ou par rupture du cœur

2 - des formes aigues avec mort retardée

3 - des formes à évolution prolongée et variable

la douleur s'amende en quelques jours, la température se normalise, la tension se stabilise pour remonter ensuite progressivement. La plupart des infarctus guéris comportent des séquelles :

- douleurs angineuses
- dyspnée d'effort

irradiations thoraco-cervico-brachiales

- par sa durée : des heures, parfois des jours, durée qui suffit à évoquer le diagnostic.

La douleur s'accompagne d'un état de choc le malade est pâle avec un certain degré de cyanose. Le pouls est rapide, petit, misérable, les sueurs profuses

2 - Les signes cardio-vasculaires

1) - l'effondrement tensionnel

La tension artérielle précédant la crise si elle est connue, est soit normale, soit élevée, la chute au moment de la crise porte sur la maxima et sur la minima. Elle peut être brutale ou survenir 24 heures après. Cette chute est rarement modérée.

2) - le frottement péricardique

C'est le signe le plus pathognomonique, sinon le plus fréquent. Il apparaît après quelques jours, il est fugace.

L'examen du coeur peut révéler des signes de moins grande importance que les précédents :

- l'assourdissement des bruits du coeur
- parfois rythme de galop
- un souffle systolique apexien de fâcheux pronostic.

3) - La fièvre

apparaît 24 à 48 heures après le début de la crise; elle est modérée, aux environs de 38°5 - 39°

Clerc (1924-1930) Donzelot et Boucomont (1929-1931) Laubry, Soulié, Lenègre.

b) Etiologie

Les lésions relèvent de deux processus

- l'altération vasculaire de type athéromateux, c'est la grande lésion de base qui rétrécit la lumière artérielle au niveau du tronc ou des grosses branches coronaires.
- La thrombose, conséquence éventuelle de la lésion artérielle, entraînant une oblitération (complète le plus souvent), d'où production d'une ischémie brusque entraînant une névrose myocardique du territoire correspondant
- (l'oblitération ostiale syphilitique ne serait que très rarement en cause.)

c) Clinique

Nous prenons comme type la forme hyperalgique thoracique, de symptomatologie facile à reconnaître :

1 - La douleur survient le plus souvent sans cause spéciale, au repos, durant le sommeil, soit chez un sujet ayant déjà eu des crises douloureuses d'effort cédant au repos ou à la trinitrine, soit chez un sujet apparemment sain.

La douleur domine la scène

- par son extrême intensité, douleur effroyable à type de constriction broiement, elle est rétrosternale à

II - LA THROMBOSE CORONAIRE

A - Nous ferons un rappel historique, étiologique et clinique sur l'infarctus du myocarde.

a) Historique - Les anciens auteurs sous le nom de "mal angineux" avaient décrit depuis longtemps une forme bruyante et tenace d'angor, ignorant l'origine de ce syndrome. Des lésions cicatricielles intra-myocardiques avaient fait l'objet d'observations anatomiques (Letulle Cruveilheir, Ziegler, (1881) Leyden (1880) mais leur corrélation avec le syndrome douloureux n'avait pas été soupçonnée. En 1896 la thèse de René Marie apporte une excellente mise au point anatomique de la maladie coronaire.

C'est seulement à partir de 1910 qu'on établit l'infarctus comme une entité clinique : le problème du diagnostic clinique commence avec :

- Le mémoire d'Obratzow et Straschesco
- Les recherches électrocardiographiques aux U.S. avec Smith, Herrick, Pardee (1918-1920)

Il faut attendre 1920 pour voir dans tous les pays une efflorescence de travaux dont les plus fondamentaux sont, en France, ceux de :

Gallavardin (1921-1926) Lian (1921-1924)

du traitement, notamment chez les hépatiques (chute de prothrombine brutale réascension lente)

- chez les sujets âgés, hypertendus, artérioscléreux
- dans les maladies à tendances hémorragique, et dans to les cas de résistance capillaire affaiblie.

Héparine et tromexane sont donc les deux anticoagulants actuellement utilisés. Ils se complètent l'héparine permet d'obtenir un résultat rapide, le dicoumarol prolonge l'action de l'Héparine, il peut donc être utilisé seul (sous forme de Tromexane) quand on a obtenu, sous l'influence de l'Héparine, une hypocoagulabilité suffisante et stable.

o

o o

3 - faible risque d'accumulation - élimination rapide

(après administration de 900 mgr de Tromexane à des lapins, la disparition a lieu en 36 heures, alors qu'avec le dicoumarol il existe encore des traces dans le sérum après 5 jours).

Posologie : elle est fonction du terrain (âge, poids, état hépato-rénal, insuffisance cardiaque).

- de la coagulabilité du sang révélée par le test de tolérance à l'héparine in vitro.

Les doses initiales varient de 450 mg à 1200 mg

Les doses ultérieures, de 300 à 900 mgr suivant les réactions biologiques.

L'étalement des doses est conseillé pour obtenir une courbe régulière d'hypoprothrombinémie (Deutsch)

- Surveillance :

une surveillance minutieuse de la crase sanguine s'impose, MM. J.Lenègre et J.L. Beaumont l'ont parfaitement analysée; le test d'hypercoagulabilité employé est le test de tolérance à l'Héparine in vitro, préférable au T.C. (Lee-White) qui ne constitue pas un critère fidèle de l'activité dicoumarolée.

- nécessité de dosages quotidiens de prothrombine les deux mesures ne sont pas toujours parallèles au cours du traitement.

accidents hémorragiques : surtout hématuries, aussi la plus grande prudence est exigée dans la conduite

Citons à ce sujet les expériences de Lian et ses coll.: après administration d'une dose unique de 1200 mg à un homme normal, avec le dicoumarol on obtient une réponse décalée de l'organisme; l'hypoprothrombinémie maxima ne correspond pas à la concentration sanguine max. de l'anticoagulant. Avec le tromexane : le décalage n'existe pas, il existe un retentissement immédiat.

2 - une brève reversibilité de l'hypoprothrombinémie, comme l'ont démontrée, les travaux de Pulver et Von Kaulla : on observe, après une dose unique et forte administrée à l'animal, que la courbe d'hypoprothrombinémie n'accuse pas de plateau, mais prend toujours la forme d'un V.

Après des doses répétées l'arrêt du traitement est suivi d'une remontée de la prothrombine en 24-48 h. (le taux se relèverait même d'autant plus vite qu'il aurait été plus profondèment abaissé).

Aux U.S.A. les expériences avec des dérivés dicoumarolés marqués C^{14} (Haussner, Shafen et coll.) ont montré également, qu'après une concentration hépatique initiale plus élevée, il y a une chute précoce du pourcentage d'activité retenue dans les tissus, parallèlement à un taux plus élevé d'excrétion urinaire. Expérience qui prouve donc également un troisième avantage du tromexane.

- l'administration a l'avantage de se faire par voie orale
- action lente début vers la 13ème heure.

  tardive, le maximum se situe vers la 48ème heure

  persistante plusieurs jours après l'arrêt du médicament.
- accumulation forte
- danger d'hémorragies graves étant donné la lenteur d'élimination du produit.

- l'ester éthylique de l'acide di-3-3' (4-oxycoumarinyl) acétique ou Tromexane

Depuis une huitaine d'années, un nouveau dérivé de la dicoumarine : le tromexane, plus maniable que le dicoumarol, a été utilisé avec succès dans le traitement des thromboses.

Synthétisé en Tchécoslovaquie par Rosicky en 1944, étudié expérimentalement et cliniquement par Petracek, Réinis et Kubik, il a suscité de nombreux travaux étrangers dans le traitement des thromboses. En France, il fut introduit par Lian et ses coll. en septembre 1950.

Actif per os également, il a sur le Dicoumarol les avantages suivants :

1 - une plus grande solubilité : entrée en action dès la 3ème heure, parfois la 6ème h.; efficacité maxima vers la 36 ème heure.

4) Présentation des anticoagulants actuels

L'héparine fut isolée en 1936 par Charles et Scott sous une forme assez pure pour être administrée à des êtres humains. Elle est largement répartie dans les tissus de l'organisme (poumons, foie, muqueuse intestinale) sa production a été rapportée aux ce[illegible] d'Erlich. Anticoagulant extrêmement puissant, c'est un anti prothrombique, inhibant aussi la transformation prothrombine en thrombine.

- administration : intraveineuse, toutes les 3 heures ou en perfusion continue
- posologie : variable 400 mrg est une dose moyenne
- action rapide, presque immédiate, convenant à un traitement d'attaque.
- élimination rapide
- surveillance : par le temps de coagulation par la tolérance à l'héparine in vitro au moins 4 heures après la dernière injection.
- c'est un médicament quasi inoffensif, s'il survient une hémorragie, celle-ci peut-être combattue par une injection I.V. de sulfate de protamine.

Le Dicoumarol ou 3-3' méthylène bis 4-hydroxycoumarine agit en s'opposant à la synthèse hépatique de la prothrombine par la vitamine K.

- l'augmentation de l'accélérine est rarement décelée par le dosage du facteur labile
- par contre, l'hypercoagulabilité au test de tolérance à l'héparine, pourrait rendre compte d'un trouble au niveau de la thromboplastine ou des plaquettes
- la fibrinémie est parfois augmentée
- Enfin peut-être est-il possible d'invoquer une diminution des anti-coagulants (héparine et son co-facteur)
- la stase dans des vaisseaux dont la lumière est rétrécie ; cas de la sténose athréromateuse, entraînant sinon une véritable stase, au moins un ralentissement notable de la vitesse de circulation.

Reste à discuter quelle place l'hypercoagulabilité occupe dans la constitution des thromboses, est-elle primitive ou secondaire par rapport à la thrombose, les thromboses multiples se produisent-elles à la suite d'un changement profond dans l'équilibre thrombosant du sang, ou bien est-ce un changement primitivement bien localisé qui entraîne une perturbation générale du sang ?

Que l'hypercoagulabilité soit primitive ou secondaire on peut toujours conclure qu'elle serait un élément favorisant l'extension de la maladie. D'où l'utilité de médicaments anticoagulants constituant un traitement prophylactique ou un traitement actif limitant l'extension d'une thrombose constituée.

d'un segment de veine, évacuation par ponction, introduction par la même voie de 0,1 cm3 de thromboplastine, ablation du clamp d'amont, le sang remplit à nouveau le segment veineux, le clamp d'amont est replacé au même endroit où fut pratiquée la ponction pour ne laisser subsister aucune lésion endothéliale. Dans ces conditions coagulation brusque avec formation d'un caillot comparable à celui trouvé à l'ouverture d'une thrombose encore récente.

Cliniquement de nombreux auteurs ont montré que l'hypercoagulabilité décelée par le test de tolérance à l'Héparine est habituelle et de grande valeur diagnostique :

- dans les thromboses veineuses (Waugh et Ruddick, de Takats, Soulier et Le Bolloch, J. Lenègre et J.L. Beaumont)

- dans les thromboses artérielles non emboliques (Oguta et Fetter, Schilling et de Natale, J. Lenègre et J.L. Beaumont)

Les facteurs en cause dans l'hypercoagulabilit

- Le facteur biochimique paraît jouer un rôle primordial dans la plupart des cas, l'augmentation de coagulabilité étant la résultante de perturbations humorales complexes

- L'augmentation de prothrombine ne semble pas en cause (temps de Quick normal)

antagonistes de la thromboplastine (Brinklous et Seegers) cette méthode mesure peut-être la concentration de substances thromboplastiques dans le sang (en faveur de cette hypothèse le fait qu'une centrifugation prolongée, en diminuant le nombre des plaquettes, prolonge nettement la coagulation dans le test de tolérance à l'héparine).

D'où l'intérêt en pathologie : la thromboplastine, extrait tissulaire, peut augmenter à la suite d'une plaie, d'une lésion myocardique, d'un traumatisme.

Le test de tolérance à l'héparine est donc un temps de coagulation "sensibilisé par l'héparine".

- : -

Nous citerons encore :

- Le dosage du facteur labile (Facteur V d'Owren) par la technique de Stefanini sur plasma vieilli.
- La mesure du taux de Fibrine

par pesée du coagulum obtenu par la thrombine et dessèchement 24 heures à 37 °.

- : -

3) Les idées actuelles

rôle de l'hypercoagulabilité dans les thromboses.

Expérimentalement le rôle de l'hypercoagulabilité a été mis en évidence : on peut citer l'expérience de Copley et stefko - isolément entre deux cham

Mesures faites sur plasma oxalaté : t° constante 37°5

tubes à hémolyse calibrés

4 temps de coagulation sont déterminés après recalcification du plasma.

- Le 1er est un temps de Howell (T.C. d'un plasma oxalaté par adjonction d'un sel calcique soluble - résultat 3 à 4')
- Les trois autres sont retardés par des quantités croissantes d'Héparine 3/10, 5/10, 6, 5/10 unité par 1/2 cm3 de plasma.

Lecture par le test de retournement des tubes

Résultat : tenir compte de la plus forte concentration où les écarts sont les plus nets

- toujours comparer à un témoin normal prélevé dans les mêmes conditions
- pour chaque cas, seul compte le rapport :

$$\frac{\text{temps du malade}}{\text{temps du témoin de la même série}}$$

Le temps moyen est de 11' pour le 4ème tube.

<u>signification</u> : il apprécie la coagulabilité globale du plasma. Il permet d'amplifier les différences de coagulabilité (rôle intéressant car le T.C. de Lee-White dans les hypercoagulabilités ne montre souvent qu'un abaissement peu sensible).

L'héparine et son sérum complément étant

sence d'un taux optimum de Ca, dépend uniquement de la concentration de prothrombine.

- Les relations entre le temps et le taux de Prothrombine s'expriment par une courbe p r- mettant de lire en pourcentage la quantité.

Un témoin est toujours indispensable

- résultat normal : taux de 100 %

<u>signification</u> - il indique la prothrombinémie

le temps de Quick peut être modifié par :

- La présence de l'héparine
- La concentration des facteurs V et VII

Remarque : une hypoprothrombinémie, même importante est compatible avec un temps de coagulation normal.

<u>Le test de Link-Shapiro</u> est un temps de Quick sur plasma dilué à 12,5 % dans une solution saline à 8 %

Son intérêt : l'héparine n'affecte que légèrement le taux de prothrombine du plasma à 12,5 %

C - <u>Le test de tolérance à l'héparine in vitro</u>

test de coagulabilité consistant à mesurer le retard de coagulation in vitro sous l'influence de quantitéscroissantes de l'héparine.

Proposé au Canada par Waugh et Ruddick en 1944 il a été repris en France par J.P. Soulier et Le Bolloch en 1950 et 1951, modifié par J.L. Beaumont en 1951.

à la libération du contenu cellulaire par destruction tissulaire (thromboplastine)

2) C'est la vitesse de formation de la thrombine qui intervient plus que la quantité, une formation trop rapide entraînera une hyper coagulabilité.

2) Les moyens d'étude de la coagulation et la signification de leurs résultats

A : le temps de coagulation

- le temps nécessaire à la formation d'une quantité de fibrine suffisante pour solidifier le sang. Il est fonction de la vitesse de conversion de la prothrombine en thrombine, non du taux.
- mesure par la méthode de Lee-White sur deux tubes à t° constante
- résultats 1er tube T.C. = 8' à 14'
  2ème " T.C. =12' à 18'
- signification : la t.c. donne peu de renseignements sur le comportement du sang in vivo. Il est allongé par l'héparine.

B : le temps de Quick

est basé sur l'hypothèse que le temps de coagulation du plasma oxalaté, après adjonction d'un excès de thromboplastine et en pré-

(Facteur VI ou accélérine

- le facteur VII ou proconvertine, différencié de l'accélérine par le fait qu'il n'est pas consommé au cours de la coagulation

b) les éléments pouvant inhiber le premier stade

- l'héparine secrétée par les matzellen des tissus associée à un cofacteur plasmatique, elle empêche l'activation de la prothrombine

- une anti thromboplastine - encore hypothétique.

B) Deuxième stade :

Transformation du fibrinogène : sol protéique en fibrine gel fibrillaire insoluble sous l'action de la thrombine.

La thrombine : serait une albumine, agissant plus vite en présence du calcium, résistant à l'action protéylitique de la fibrinolysine Son excès, après la coagulation, est inactivé par une antithrombine progressive.

Le caillot peut être dissous par une fibrinolysine à laquelle s'oppose une antilysine.

- : -

La coagulation dépend donc de l'équilibre de ces divers facteurs. Deux points intéressants :

1) une coagulation intra-vasculaire peut être due

- I -

GENERALITES

1) Phénomène de la coagulation du sang

La coagulation est l'insolubilisation d'une protéine plasmatique : le fibrinogène, qui se transforme en fibrine.

Elle s'effectue en deux stades qui s'intri-quent dans le temps.

A) Premier stade

Transformation de la Prothrombine en thrombine :

- la prothrombine : globuline synthétisée par le foie à partir de la vitamine K.

a) les éléments qui entrent en jeu dans son activation

1 - le calcium sous forme de Ca^{++}

2 - la thromboplastine, ayant 2 origines :

tissulaire "enzyme plaquettaire"

facteur thermostable répandu dans les plaquettes et dans tous les tissus

- plasmatique "thromboplastinogène"

D'après Quick, l'enzyme plaquettaire interviendrait dans l'activation du thromboplastinogène.

3 - les accélérateurs

Facteur V de Owren (pro-accélérine) qui activé par la thrombine, donne naissance au

d'après les points mis en évidence dans le Service du Professeur LENEGRE par

J.L. BEAUMONT

a) rappel des modifications biologiques

b) résultats d'une expérience clinique portant sur 71 cas.

3 - Conduite pratique du traitement anticoagulant

Coclusions.

•

o o

Considérations sur les troubles de la crase sanguine et le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde.

I - Généralités rappelant :

1) le phénomène de la coagulation du sang

2) les moyens d'étude de la coagulation et la signification des résultats

temps de coagulation
temps de Quick
tolérance de l'Héparine

3) les idées actuelles : rôles de l'hypercoagulabilité dans les thromboses.

4) Présentation des anticoagulants actuels.

II- Cas particulier de la thrombose coronaire

A) Rappel historique de l'infarctus du myocarde clinique

B) Le traitement de l'infarctus du myocarde avant les anticoagulants.

C) Le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde.

1 - Historique et Revue des travaux expérimentaux et cliniques avec l'héparine et le Dicoumarol, depuis 1938.

2 - Les données actuelles

Quick en 1937, à la suite de RODERICH (1931) montra qu'une maladie hémorragique survenant chez le bétail nourri de fourrage avarié était due à une hypoprothrombinémie.

Dix ans plus tard, Campbell, Link, montrèrent dans les fourrages la présence du 3-3' péthylène bis - (4 hydroxecoumarine) ou Dicoumarol.

Avec la découverte du Dicoumarol, avec l'emploi de plus en plus répandu de l'Héparine (Howell et Mac Lean 1916) la thérapeutique anti-coagulante, longtemps à peu près inexistante, fit des progrès considérables.

Elle trouve ses bases dans de nombreux travaux en Amérique, en Europe depuis près de 20 ans, travaux qui ont démontré son efficacité.

Dans cet exposé, c'est cette thérapeutique que nous aurons en vue, avec une de ses indications : l'infarctus du myocarde, affection dont la fréquence est devenue si grande que la lutte contre son développement a suscité dans ces dernières années de nombreuses recherches.

Nous suivrons dans cette étude le plan suivant :

CONSIDERATIONS SUR LES TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE ET LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

-:-:-:-:-

A mes Amis.

A J.L. BEAUMONT,

Interne des Hôpitaux de Paris,

Qui m'a guidée dans la réalisation
de cette thèse, au laboratoire
du Service du Professeur J. LENEGRE

A Notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MOREAU,

Professeur de Clinique Médicale de
la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-chef de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de notre thèse.

Hommage respectueux.

A mes Parents,

Toute ma reconnaissance.

A mon Fiancé.

A mon Frère et à ma Belle-Soeur.

A mes Neveux et Nièces.

A mes Cousins.

A Mademoiselle EYMARD

et à mes Professeurs de l'Ecole Normale Catholique.

	MM.
Clinique obstétricale	DIGONNET (L) ECALLE (G) SUREAU (M)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)

- : -

	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire-Adjoint	Melle CHAINTREUIL (G)

- : -

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A)
Bibliothécaires	Melles DUMAITRE (P) GOICHON (A M) LAURENT (H) LE NOIR (G)

- : -

Par délibération en date du 9 décembre 1798 ; l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- : -

MM.

Pathologie médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (St) TURIAF (J)
Pédiatrie	LAPLANE (R) MARIE (J)
Pharmacologie	LEVY (Melle J) Pr.s.ch. CHEYMOL (J H)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J L)
Physique médicale	POGNON (A) Pr.s.ch. DJOURNO (A) GOUGEROT (L)
Psychiatrie	BARUK (H)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Thérapeutique	BROUET chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS (R)

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale, LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE (A) MENEGAUX (G) PATEL (J) SICARD (A)
Clinique médicale	BOULIN (R) BROUET (G) CACHERA (R) DELARUE (A) GARCIN (J) HAGUENEAU (M) LENEGRE (J) MARCHAL (G) SOULIE (E)

MM.

Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Chimie médicale	ETTORI (J) Pr.s.ch. JAYLE (M F) Pr.s.ch. SCHAPIRA (G)
Dermato-syphiligraphie	N
Histologie	BULLIARD (H) Pr.s.ch. COUJARD (R) DESCLAUX (P)
Hydrologie	DEBRAY (C)
Hygiène	BOYER (J) DEPARIS (M)
Médecine légale	DEROBERT (L) GAULTIER (J)
Neurochirurgie	N
Neurologie	SEZE (S de)
Obstétrique	GRASSET (J) LEPAGE (F) MAYER (M) MERGER (R) RAVINA (J) VARANGOT (J)
Ophtalmologie	OFFRET (G) DESVIGNES (P)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E) Pr.s.ch. MADURO (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Parasitologie coloniale	CHABAUD ff.
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P) BAUMANN (J) GOSSET (J)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J) LAURENCE (G) LEGER (L) OLIVIER (Cl) PADOVANI (P) POILLEUX (M) ROUX (M) RUDLER (J C) VERNE (J M)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P)
Pathologie médicale	BERNARD (J) BOUDIN (G) CASTAIGNE (P) CONTE (M) DECOURT (J) DOMART (A) DREYFUS (Gilbert) FAUVERT (R) HAMBURGER (J) KOURILSKY (R) LAMY (M) MAURIC (G) MILLIEZ (P)

MM.

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Cliniques obstétricales — Tarnier	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E)
Clinique urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A)
Pathologie médicale	BARIETY
Pathologie et thérapeutique générales	de GENNES (L)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R)
Physiologie	BINET (L)
Physique médicale	STROHL (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGEES et AGREGES

MM.

Anatomie	CORDIER (JC) Pr.s.ch.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) Pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie	NEVOT (A)

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEZARY, SEBILEAU, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie		OLIVIER (E)
Anatomie pathologique		DELARUE (R)
Bactériologie		GASTINEL (P)
Biologie médicale		VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale		HUGUENIN (R)
Carcinologie		OBERLING (C)
Chimie médicale		POLONOVSKI (M)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P)
	St.Antoine	CADENAT (F)
	Salpétrière	MONDOR (H)
	Cochin	QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie		DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS
Cliniques des maladies du sang		CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants		DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (F)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BENARD (H)
	Bichat	LAROCHE (G)
	Cochin	MOREAU
	Pitié	LIAN (C)

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1952 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

Denise, Marie, Madeleine MAILLARD

Née le 10 mars 1925 à PARIS XIV ème

-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-:-

CONSIDERATIONS SUR LES TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE ET LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE.

-:-:-:-:-

Président de Thèse : Monsieur MOREAU (Professeur)